

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
A 6 1 K 31/517		A 6 1 K 31/517	4 C 0 5 0
31/519		31/519	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
3/10		3/10	
7/10		7/10	
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 7 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2000-116579(P2000-116579)	(71) 出願人	000183370 住友製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号
(22) 出願日	平成12年 4 月 18 日 (2000. 4. 18)	(72) 発明者	大野 行弘 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住友製薬株式会社内
		(72) 発明者	大谷 憲一 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 98 号 住友製薬株式会社内
		(74) 代理人	100107629 弁理士 中村 敏夫
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【課題】 ポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼの亢進に起因する疾患の治療薬もしくは予防薬として有用な化合物を提供する。

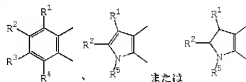
【解決手段】 式 (1)

【化 1】



[式中、 $-X^1-X^2-$ は式： $-C(=O)-N$
(R^7)—または $-C(R^8)=N-$ で表される基等
を、 R^7 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基
等を、 R^8 は置換もしくは無置換のアルキル基等を、環
Qは式：

【化 2】



で表される基を、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および
 R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無
置換のアルキル基等を表す。]で表される化合物もしく
はそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容され
る塩を含有するポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ
阻害剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式(1)

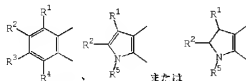
【化1】



(1)

【式中、 $-X^1-X^2-$ は式： $-C(=O)-N(R^7)-$ 、 $-CH(R^6)-N(R^7)-$ または $-C(R^6)=N-$ で表される基を表し、 R^7 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基を、 R^8 は置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、または式： $-OR^{8a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{8a}$ 、 $-NR^{8a}R^{8b}$ もしくは $-SR^{8a}$ で表される基を表す(R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、置換もしくは無置換のアシル基を表す)。環Qは式：

【化2】



または

で表される基を表す。 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-OR^{1a}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ もしくは $-SR^{1a}$ で表される基を表す(R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素原子、または置換もしくは無置換のアシル基を表す)。 R^5 および R^6 は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のア

ルケニル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。但し、環Qが式：

【化3】



で表される基である場合には、 R^4 および R^5 が同時に水素原子である場合を除く。】で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤。

【請求項2】環Qが、式：

【化4】



で表される基である請求項1記載のポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤。

【請求項3】 R^7 が水素原子、または置換もしくは無置換のアリールアルキル基であるか、または R^8 が置換もしくは無置換のアリールアルキル基であり、 R^6 が水素原子、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基である。請求項1または2記載のポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤。

【請求項4】脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、抗がん剤による細胞障害、皮膚の老化、網膜虚血障害、黄斑変性症、または網膜色素変性症の治療剤もしくは予防剤である、請求項1～3のいずれか一項に記載のポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP、別名：ポリ(ADP-リボース)シンセターゼ)阻害作用を有する化合物に關

する。PARP阻害作用を有する化合物は、PARP活性の亢進に起因する疾患、例えば、脳虚血障害（例えば、脳卒中、脳卒中後の後遺症（脳卒中に伴う障害および脳卒中後の後遺症として起こる障害（例えば運動障害など）を含む）、脳浮腫など）、神経変性疾患（例えば、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病など）、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患（例えば、心筋梗塞、狭心症、不整脈など）、虚血もしくは虚血再灌流による臓器障害（例えば、心筋虚血再灌流障害、急性腎不全、腎虚血、臓器移植や経皮的冠動脈形成手術などの外科的処置により生じる障害など）、炎症（例えば、関節炎、慢性関節リウマチ、敗血症）、炎症性腸炎（例えば、大腸炎、クローン病など）、癌、悪液質（カヘキシー）、腎障害、骨粗鬆症、急性疼痛および慢性疼痛（例えば、神経原性疼痛など）、敗血症（例えば、エンドトキシンショックなど）、骨格筋変性症、筋ジストロフィー、黄斑変性症、皮膚の老化、網膜虚血障害、免疫系の老化、AIDS、老化細胞の遺伝子発現の変化、網膜色素変性症、抗がん剤（例えばニトロウ尿素などのアルキル化剤）による細胞障害等の治療薬もしくは予防薬として有用である。特に、脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳挫傷、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、抗がん剤による細胞障害、皮膚の老化、網膜虚血障害、黄斑変性症、網膜色素変性症等の治療薬もしくは予防薬として有用である。

【0002】

【従来の技術】ポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害作用を有する化合物としては、例えば、ジヒドロイソキノリノン誘導体およびイソキノリノン誘導体（例えばAnti-cancer Drug Design(1991), 7, 107-117に記載）、ビスベンズアミド誘導体（例えば国際公開（WO）第99/47494号公報に記載）、4環性化合物（例えば国際公開（WO）第99/11645号公報に記載）などが挙げられ、又、J. Biol. Chem. (1992), 267(3), 1569-1575や国際公開（WO）第99/11624号公報には種々の骨格を有する化合物のポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害作用が記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】近年、上記のように様々な化学構造のPARP阻害剤が見出されているが、より作用が強く、副作用の少ない化合物の発明、開発が望まれている。

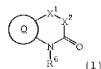
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、一般式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの

医薬として許容される塩（以下必要に応じて本発明化合物と略称することがある）が優れたポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ阻害作用を有することを見出した。本発明は、次のものに関する。

【1式（1）】

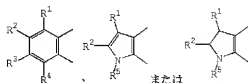
【化5】



(1)

【式中、 $-X^1-X^2-$ は式： $-C(=O)-N$ （ R^7 ）-、 $-CH(R^8)-N$ （ R^7 ）-または $-C(R^8)-$ で表される基を表し、 R^7 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基を、 R^8 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、または式： $-OR^{8a}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^{8a}$ 、 $-NR^{8a}R^{8b}$ もしくは $-SR^{8a}$ で表される基を表す（ R^{8a} および R^{8b} は、それぞれ独立して、置換もしくは無置換のアルキル基を表す）。環Qは式：

【化6】



または

で表される基を表す。 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアシル基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-OR^{1a}$ 、 $-NHR^{1a}R^{1b}$ もしくは $-SR^{1a}$ で表される基を表す（ R^{1a} および R^{1b} は、それぞれ独立して、水素原

子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す)。
 R° および R° は、それぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基、置換もしくは無置換のアリールアルキル基、置換もしくは無置換の芳香族基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、または置換もしくは無置換のアシル基を表す。但し、環Qが式：

【化7】



で表される基である場合には、 R° および R° が同時に水素原子である場合を除く。]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害剤。

【2】環Qが、式：

【化8】



で表される基である【1】記載のポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害剤。

【3】 R° が水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基であるか、または R° が置換もしくは無置換のアルキル基であり、 R° が水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、または置換もしくは無置換のシクロアルキルアルキル基である、【1】または【2】記載のポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害剤。

【4】脳虚血障害、脳卒中、脳卒中後の後遺症、脳浮腫、神経変性疾患、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン舞踏病、脳性痙攣、頭部外傷、脊椎損傷、糖尿病、虚血性心疾患、心筋梗塞、心筋虚血再灌流障害、狭心症、不整脈、関節炎、慢性関節リウマチ、炎症性腸炎、敗血症、癌、抗がん剤による細胞障害、皮膚の老化、網膜虚血障害、黄斑変性症、または網膜色素変性症の治療剤もしくは予防剤である、【1】～【3】のいずれかに記載のポリ (ADP-リボース) ポリメラーゼ阻害剤。

【0005】本発明における各種の基を以下に説明する。なお、特に指示のない限り、以下の説明は各々の基

が他の基の一部である場合にも該当する。

【0006】アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの直鎖または分岐した炭素原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。

【0007】アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、プロベニル、2-プロベニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の炭素原子数6以下のアルケニル基が挙げられる。

【0008】アルキル基としては、例えばエチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル等の炭素原子数6以下のアルキニル基が挙げられる。

【0009】シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの3～8員環シクロアルキル基が挙げられる。

【0010】シクロアルケニル基としては、例えば1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニルなどの3～8員環の二重結合を1つ有するシクロアルケニル基が挙げられる。

【0011】シクロアルキルアルキル基としては、例えば前記アルキル基に前記シクロアルキル基が置換した基が挙げられる。

【0012】芳香族基としてはアリール基、ヘテロアリール基が挙げられる。アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等の炭素原子数10個以下のアリール基が挙げられる。ヘテロアリール基としては、例えば窒素原子を1～2個含む5～6員単環式の基、窒素原子を1～2個と酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5～6員単環式の基、酸素原子を1個もしくは硫黄原子を1個含む5員単環式の基、窒素原子1～4個を含む、6員環と5または6員環が縮合した二環式の基等が挙げられ、具体的には、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、3-オキサジアゾリル、2-イミダゾリル、2-チアゾリル、3-イソチアゾリル、2-オキサゾリル、3-イソキサゾリル、2-フリル、3-フリル、3-ピロリル、2-キノリル、8-キノリル、2-キナゾリニル、8-ピリニル等が挙げられる。

【0013】ハロゲン原子としては、例えばヨウ素、フッ素、塩素および臭素原子が挙げられる。

【0014】アリールアルキル基としては、前記アリール基によって置換されたアルキル基が挙げられる。

【0015】飽和ヘテロ環基としては、例えば1-ピペリジニル、1-ピロリジニル等の窒素原子1個を有する5～8員環の基、1-ピペラジニル等の窒素原子2個を有する6～8員環の基、モルホリン等の窒素原子2個および酸素原子1個を有する6～8員環の基が挙げられ

る。

【0016】飽和ヘテロ環基および飽和ヘテロ環カルボニル基の置換基としては、炭素原子上の置換基として例えば水酸基、カルボキシル基、ハロゲン原子、アルコキシカルボニル基等が、窒素原子上の置換基としてアルキル基、アルコキシカルボニル基等が挙げられる。

【0017】アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロケテンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6～10のアロイル基、例えば2-ビペリジンカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～2個を含む5又は6員の飽和ヘテロ環を有する飽和ヘテロ環カルボニル基、例えば2-フロイル、3-フロイル、2-テノイル、3-テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1～2個を含む5又は6員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

【0018】アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルカノイル基、シクロアルカンカルボニル基およびシクロアルケンカルボニル基、ならびにアリールアルキル基のアルキル部分の置換基は一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、置換基としては、例えばハロゲン原子、シアノ基、フェノキシ基、ベンジルオキシ基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバモイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルキルスルホンアミド基、トリ低級アルキルシリル基、フタルイミド基、ヘテロアリール基、または飽和ヘテロ環基が挙げられる。

【0019】芳香族基、アロイル基および複素芳香族アシル基、ならびにアリールアルキル基のアリール部分の置換基としては、一個または同一もしくは異なって複数個あってもよく、例えばハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、水酸基、メチレンジオキシ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ベンジルオキシ基、低級アルカノイルオキシ基、アミノ基、モノ低級アルキルアミノ基、ジ低級アルキルアミノ基、カルバ

モイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、ジ低級アルキルアミノカルボニル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルカノイルアミノ基、または低級アルキルスルホンアミド基が挙げられる。

【0020】低級とは当該置換基のアルキル部位が低級アルキル基であることを意味し、そのような低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の炭素原子数4個以下の基が挙げられる。

【0021】一般式(1)で表される化合物は、公知化合物であるか、または公知化合物から公知の方法により合成することができる。例えば、環Qが式：

【化9】



で表される化合物は、公開特許公報昭和51年第25193号公報や、米国特許第3,950,526号明細書等に、環Qが式：

【化10】



で表される化合物は、欧州(E.P.)特許第736569号公開(A)公報等に、環Qが式：

【化11】



で表される化合物は、ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・プレタン第22巻第1459-1467頁、1974年(Chem. Pharm. Bull. (1974), 22(7), 1459-67)等に、それぞれ記載されている方法により得ることができる。

【0022】式(1)で表される化合物は、光学的非対称中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体としてまたは、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することがで

きる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

【0023】「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式(1)の化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であればそのカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換(例えば炭素原子数1~6のアルコキシ基等により)されていてもよい。好ましい例としては、例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物を例にとれば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの低級(例えば炭素数1~6)アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル、ピバロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級(例えば炭素数1~6)アルコキシカルボニルが挙げられる。

【0024】式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグは、必要に応じて医薬として許容される塩とすることができる。そのような塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸と塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸と塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸と塩；および、たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンと塩等が挙げられる。また、式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、そ

れらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

【0025】本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、安定剤、希釈剤に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1~2000mg好ましくは1~200mg1回または数回(例えば2~4回)に分けて投与することができる。

【0026】

【実施例】以下に本発明の試験例を示すが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

【0027】試験例

【試薬および器材】

- ・DNA(超音波処理済)(ナカライテスク)
- ・ニコチン酸アミドアデニンジヌクレオチド(NAD:ナカライテスク)
- ・ $[^3\text{H}]\text{NAD}$ ([アデニン-2,8- $^3\text{H}]\text{NAD}$)(NEN(登録商標) Life Science Products, Inc. (米国)、比活性1402 GBq/mmol)
- ・PARP(ヒトPARP組換え体、660ユニット/mg)(Trevigen, Inc. (米国))
- ・ベンズアミド(和光純薬工業(株))
- ・96ウェルプレート(九底バーフェクトプレート、ポリプロピレン製)(CORNING Costar (米国))
- ・96ウェルプレート用ガラスファイバーフィルター: プリンテッド フィルターマット B1 double thickness, 90×120 mm (PerkinElmer, Inc. (米国))
- ・固形シンチレーターシート: MeltiLex(登録商標)A (73×109 mm, ~4 g/シート)(PerkinElmer, Inc. (米国))
- ・フィルター+シンチレーターの封入用サンプルバック(PerkinElmer, Inc. (米国))

【0028】

【試験方法】各溶液の調製には、緩衝液(50mM Tris-HCl(pH8.0)/25mM MgCl₂水溶液)を使用した。ポリプロピレン製の96穴九底プレートに、被検化合物溶液20μl/ウェル、10μg/mlのDNAを含む1μM $[^3\text{H}]\text{NAD}$ (比活性7 kBq/ml)30μl/ウェル、4ユニット/ml (6μg/ml)PARP溶液50μl/ウェルを順次添加し、室温で1.5時間、反応を進行させた(反応液中の各試薬最終濃度は、D

NA: 3 μ g/ml, [3 H]NAD : 0.3 μ M/比活性2.1 kBq/ml, PARP: 2ユニット/ml (3 μ g/ml))。反応は、24mMのベンズアミドを9 μ l/ウェル添加(添加後2 mM)して停止させ、反応液中のPARPをセルハーベスター (HARVESTER 96 (登録商標), TOMTEC Inc. (米国)) でプレート用ガラスファイバーフィルター上に回収した。ガラスファイバーフィルターはPARP回収直前に80%エタノールを通し、PARP回収後、80%エタノールでプレートの各ウェルを4回洗浄して、洗浄液もガラスファイバーフィルターに通した。ガラスファイバーフィルターを電子レンジで3~4分加熱して乾燥させ、固形シンチレーターシートを2枚重ねてサンプルバック中に入れ、加熱シールにより封入した。これを約50℃のヒーター上に置いてシンチレーターを熱融解させ、フィルターに浸透させた後、室温に戻してプレート用カウンター(1450 MicroBeta (登録商標) TriLux, PerkinElmer, Inc. (米国)) で、PARPに付加されたpoly(ADP-ribose)中の 3 Hのカウント(cpm)を測定した(10分/プレート)。

【0029】PARP活性に対する阻害率は、以下の式を用いて算出した。

阻害率(%) = $1 - (\text{化合物添加ウェルのカウント(cpm)} -$

バックグラウンドカウント(cpm)) / (化合物非添加ウェルのカウント(cpm) - バックグラウンドカウント(cpm)) $\times 100$
(バックグラウンドカウント = 化合物・PARP非添加ウェルのカウント(cpm))

各被検化合物について、阻害率をn=2で測定し、IC₅₀値を算出した。

【0030】〔試験結果〕

1-メチル-2, 4- (1H, 3H) -キナゾリンジオン:

IC₅₀ = 0.44 μ M,

1- (シクロプロピルメチル) -2, 4- (1H, 3H) -キナゾリンジオン:

IC₅₀ = 0.16 μ M,

4-メチル-2 (1H) -キナゾリン:

IC₅₀ = 2.2 μ M,

1-エチル-1H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (3H, 7H) -ジオン:

IC₅₀ = 0.31 μ M,

1-エチル-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-2, 4 (3H, 5H) -ジオン:

IC₅₀ = 1.2 μ M

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A61P	9/06	A61P	9/06
	9/10		9/10
	17/00		17/00
	19/02		19/02
	25/14		25/14
	25/16		25/16
	25/28		25/28
	27/00		27/00
	31/04		31/04
	35/00		35/00
	43/00		43/00
	105		105
	111		111
// C07D	239/96	C07D	239/96
	487/04		487/04
	140		140
(72) 発明者	相野 博司	Fターム(参考)	4C050 AA01 BB04 CC08 EE03 FF01
	大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 住友製薬株式会社内		GG03 HH01
(72) 発明者	佐治 幾太郎		4C086 AA01 AA02 BC46 CB05 MA01
	兵庫県宝塚市高司4丁目2番1号 住友製薬株式会社内		MA04 NA05 NA06 NA14 ZA02
			ZA16 ZA33 ZA36 ZA66 ZA89
			ZA96 ZB15 ZB21 ZB26 ZB35
			ZC20 ZC35